



**You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Biochemiczne i fizjologiczne skutki oddziaływania związków fenolowych na organizm człowieka

Author: Danuta Wojcieszńska, Urszula Guzik, Katarzyna Hupert-Kocurek, Julita Marszałek

Citation style: Wojcieszńska Danuta, Guzik Urszula, Hupert-Kocurek Katarzyna, Marszałek Julita. (2011). Biochemiczne i fizjologiczne skutki oddziaływania związków fenolowych na organizm człowieka. „Medycyna Środowiskowa” (2011, nr 1, s. 105-111)



Uznanie autorstwa - Użycie niekomercyjne - Licencja ta pozwala na kopiowanie, zmienianie, remiksowanie, rozprowadzanie, przedstawienie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych. Warunek ten nie obejmuje jednak utworów zależnych (mogą zostać objęte inną licencją).



UNIwersYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Biochemiczne i fizjologiczne skutki oddziaływania związków fenolowych na organizm człowieka

Biochemical and physiological effects of phenols on human health

Danuta Wojcieszynska, Urszula Guzik, Katarzyna Hupert-Kocurek, Julita Marszałek

Uniwersytet Śląski, Katedra Biochemii.

Kierownik Katedry: prof. dr hab. S. Łabużek

Streszczenie

Związki fenolowe, w wyniku działalności przemysłowej człowieka, dostają się do środowiska w tysiącach ton rocznie. Ponadto, wiele polifenoli jest produktami wtórnego metabolizmu roślin. Ze względu na ich powszechność w środowisku istotny jest ich wpływ na organizm człowieka. Polifenole zawarte w produktach spożywczych wykazują właściwości antyutleniające, przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne, przeciwalergiczne i antynowotworowe. Oprócz pozytywnego wpływu fenole, głównie z klas alkilofenoli, chlorofenoli, nitrofenoli oraz bifenyli, mogą wywierać silnie toksyczny wpływ na organizm ludzki. Wykazano, że wiele spośród pochodnych fenolowych, ze względu na swe podobieństwo do ligandów receptorów steroidowych, może wywierać wpływ na działanie układu hormonalnego, co niejednokrotnie prowadzi do takich chorób jak różne odmiany nowotworów, cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia oraz zaburzenia płodności. Ponadto obserwuje się silne działanie genotoksyczne fenoli. Zatem ze względu na różnorodny wpływ fenoli na organizm człowieka istotne jest stałe monitorowanie tych związków w środowisku, zarówno co do ilości, jak i składu jakościowego zanieczyszczeń fenolowych.

Słowa kluczowe: polifenole, skutki zdrowotne, ksenobiotyki

Summary

Introduction of phenol compounds into environment results from human activities. Moreover plants produce polyphenols as by products of metabolism. Their influence on human health is very important. It is observed, that polyphenols found in groceries are the most abundant dietary antioxidants, anti-inflammatory, anti allergic, antiarteriosclerotic and antitumour factors. Alkylphenols, chlorophenols, nitrophenols or biphenyls can be toxic for body systems and because of their similarity to ligands of steroid receptors they can influence the activity of endocrine system. Their appearance in organisms enhances the risk of developing type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cancer, problems with fertility. Moreover strong genotoxic activities of these compounds is observed. Because they influence human health in many different ways continuous monitoring of phenols content in environment seems to be very important.

Key words: polyphenols, health impacts, xenobiotics

Nadesłano: 18.08.2010

Zatwierdzono do druku: 09.09.2010

Wprowadzenie

Chemizacja różnych elementów środowiska przyrodniczego powoduje, że człowiek narażony jest na toksyczne związki chemiczne, w tym pochodne fenoli, zawarte w lekach, pestycydach, barwnikach, produktach spożywczych, narkotykach [1]. Związki te mogą również naturalnie występować w środowisku, powodując toksyczny lub pozytywny wpływ na różne organizmy.

Poznanie biochemicznych przemian fenoli w organizmach pozwala na określenie ich roli i znaczenia dla rozwoju organizmów. Po wprowadzeniu do ustroju ulegają one wielu przemianom [2]. Zrozumienie metabolizmu związków fenolowych może się przyczynić do właściwego ich stosowania oraz eliminowania ich szkodliwego działania. Może to również umożliwić wyjaśnienie prawidłowych fizjologicznych dróg metabolicznych w organizmie oraz opracowanie skutecznych metod zapobiegania zatruciom.

Właściwości i źródła fenoli

Związki fenolowe to substancje zawierające co najmniej jedną grupę $-OH$ związaną z pierścieniem aromatycznym. Porównanie budowy chemicznej pochodnych fenolu pozwoliło na ustalenie wielu zależności między ich strukturą a działaniem na organizmy [1]. Wykazano, że wprowadzenie podstawnika alkilowego, zwiększającego lipofilność związku, przyczynia się do wzrostu działania bakteriobójczego i wpływa na silniejszą ich kumulację w organizmie. Podobny efekt obserwuje się, jeśli w pierścieniu znajduje się podstawnik chlorowy. Wprowadzenie do cząsteczki fenolu grup hydrofilowych zwiększa ich rozpuszczalność, co przejawia się szybszym ich metabolizowaniem i mniejszą toksycznością. Do związków odznaczających się największą toksycznością zalicza się nitrowe pochodne fenoli, a efekt ten zwiększa się wraz ze wzrostem liczby podstawników w pierścieniu.

Z uwagi na szerokie stosowanie fenolu i jego pochodnych, należą one do najbardziej uciążliwych zanieczyszczeń dostających się do wód powierzchniowych, głównie ze ściekami przemysłowymi. Na uwagę zasługują pestycydy szeroko stosowane w rolnictwie [3–6]. Pestycydy zwłaszcza z grupy polichlorowanych węglowodorów, dzięki powinowactwu do związków tłuszczowych gromadzą się w organizmach w wielokrotnie większym stężeniu niż w wodzie czy glebie. Toksyczne pozostałości chemicznych środków ochrony roślin przyczyniają się do powstawania zatrutych przewlekłych, wywołanych małymi dawkami pobieranymi przez dłuższy czas. Powolne kumulowanie się tych substancji w organizmie powoduje, że zatrucia te przebiegają w postaci

utajonej, przez wiele lat nie dając objawów patologicznych [7, 8]. Dwoma najczęściej stosowanymi herbicydami nitrofenolowymi są 2-(metylo-4,6-dinitro)-*o*-krezol (DNOC) i 2-(1-metylo-*n*-propylo)-4,6-dinitrofenol (Dinoseb, DNBP). Zalicza się je do I i II klasy toksyczności [8]. Jako insektycydy i fungicydy najczęściej stosuje się chlorowane areny odporne na wpływ zmiennych warunków środowiskowych, co wpływa na ich dużą trwałość i gromadzenie w środowisku. Fungicydy są związkami wykorzystywanymi w ochronie owoców i warzyw, stąd mogą one przenikać poprzez skórę owoców do miąższu, stając się niepożądanym składnikiem produktów spożywczych [5].

Wiele związków fenolowych, będących produktami ubocznymi spalania ropy naftowej, to substancje lotne wpływające na stopień zanieczyszczenia powietrza. Ze względu na silne wchłanianie tych toksyn przez drogi oddechowe człowieka możliwe jest szybkie wystąpienie działania toksycznego [7].

Szczególne zagrożenie dla zdrowia stanowią związki fenolowe wykorzystywane w budownictwie oraz wyposażeniu wnętrza materiały z tworzyw sztucznych, preparatów impregnacyjnych, rozpuszczalników organicznych. Źródłem emisji szkodliwych substancji mogą być wykładziny podłogowe, dywany, tapety, meble, płyty wiórowe, impregnaty, kleje, lakiery, żywice stosowane w budownictwie i meblarstwie [1, 8]. Badania toksykologiczne oraz epidemiologiczne wykazały, że produkty lotne wydzielające się podczas przetwórstwa żywic fenolowo-formaldehidowych, czy fenolowo-furfurylowych są odpowiedzialne głównie za wszelkiego rodzaju zmiany alergiczne, działanie drażniące oczu i górnych dróg oddechowych [9].

Fenole mogą dostawać się do środowiska również ze źródeł naturalnych, między innymi pochodzących z rozkładu materii organicznej (roślinnej i zwierzęcej). Do fenoli roślinnych zaliczamy flawonoidy, fenolokwasy, garbniki hydrolizujące i skondensowane. Roślinne fenole powstają na drodze dwóch podstawowych szlaków metabolicznych. Na drodze szlaku kwasu szikimowego powstają kwas hydroksycynamonowy i kumaryny. Proste fenole i chinony powstają w wyniku przemian kwasu octowego. Bardziej złożone strukturalnie flawonoidy powstają w wyniku połączenia tych dwóch szlaków [7, 10, 11].

Fenole roślinne występują powszechnie w diecie człowieka. W białych i czerwonych winogronach, oliwkach, szpinaku, kapuście, szparagach, kawie, pomidorach, jabłkach, gruszkach, wiśniach, śliwkach, brzoskwiniach, morelach i borówkach wykryto fenolokwasy, takie jak kawowy, chlorogenowy i *p*-kumarowy [12–14]. W zielonej i czarnej herbacie oraz w czerwonym winie znajdują się związki, takie

jak epikatechina, katechina, epigallokatechina, galusan epikatechiny, kemferol, kwercetyna, mirycetyna, antocyjany (malwidyna, cyjanidyna) [11, 13–15].

Fenole występujące w olejkach eterycznych roślin, mające znaczenie zapachowe, w większości zawierają ugrupowanie izopropylowe. Tymol, karwakrol, eugenol i izoeugenol posiadające wolną grupę hydroksylową, są używane zarówno jako środki zapachowe, jak i dezynfekująco. Anetol działający narkotycznie występuje w oleju anyżowym. Eugenol i izoeugenol o zapachu goździkowym działają antyseptycznie [11].

W korzeniach kłącza mydlnicy lekarskiej występują saponiny. Wiele roślin zaliczanych do roślin baldaszkowatych zawiera substancje, z grupy kumaryn, uczulające na promienie słoneczne (głównie promienie ultrafioletowe). Gatunkami szczególnie często wywołującymi dermatozy są arcydzięgiel litwor, pasternak pospolity, dzięgiel leśny i gatunki z rodzaju barszcz [8, 11].

Wpływ naturalnie występujących związków fenolowych na organizm człowieka

Powszechność występowania związków fenolowych w roślinach sprawia, iż wiele z nich oddziałuje na organizmy bytujące w bezpośrednim sąsiedztwie produkujących je roślin (m. in. zjawisko allelopatii), inne zostają wprowadzone do organizmów drogą pokarmową lub wziewną. Do związków odznaczających się dużą toksycznością, produkowanych przez rośliny, należą fitoaleksyny. Są to substancje syntetyzowane przez rośliny w odpowiedzi na zakażenia grzybicze. Większość fitoaleksyn to fenole z grup flawonoidów, stilbenów, lignin, fenentrenów, benzofuranów, czy fenylopropanoidów. Mogą powodować one hamowanie oddychania. Wykazano, że w obecności gliceoliny następuje hamowanie pobierania tlenu przez larwy *Meloidogyne incognito* oraz izolowane mitochondria soi. Prawdopodobnie gliceolina nie działa jako związek rozpręgający fosforylację oksydacyjną, ale raczej jako inhibitor przepływu elektronów poniżej kompleksu II łańcucha oddechowego. Ponadto związek ten specyficznie hamuje utlenianie jabłczanu [16].

Bioflawonoidy o charakterze polifenoli stanowią liczną grupę antymutagenów. W większości są one wytwarzane przez rośliny i najczęściej występują w wakuolach komórek roślinnych w formie kwasów fenolowych połączonych z cukrami. Wykazano, że fenolokwasy takie jak: kwas kawowy, chlorogenowy i galusowy silnie hamują aktywność mutagenną formy epoksydowej aflatoksyny AFB₁ [17].

Roślinne związki fenolowe, ze względu na swoje przeciwutleniające właściwości, zapobiegają procesom nowotworzenia. Ich grupy hydroksylowe mogą

reagować z wolnymi rodnikami, prowadząc do powstania bardziej stabilnego, a tym samym mniej szkodliwego rodnika [14, 18]. Związki te zapobiegają również utlenieniu α -tokoferolu w LDL i biorą udział w regeneracji utlenionego α -tokoferolu oraz stabilizują jony metali. Badania epidemiologiczne wykazały, że spożywanie polifenoli redukuje ryzyko występowania chronicznych chorób [13].

Flawonoidy mogą również wpływać na aktywność białek zaangażowanych w regulację przebiegu cyklu komórkowego: cyklin i kinaz zależnych od cyklin (CDK). Flawopirydol jest bezpośrednim inhibitorem większości CDK. Odpowiednie ułożenie pierścieni w tym związku umożliwia blokowanie miejsca wiążącego ATP w CDK. Większość jednak flawonoidów działa pośrednio na CDK, poprzez stymulację transkrypcji białka p21 – inhibitora CDK-2 i CDK-4. Stymulacja ta odbywa się na drodze zależnej od białka p53, aktywatora transkrypcji genu białka p21. Zwiększenie zawartości białka p53 w komórce pociąga za sobą zwiększenie zawartości białka p21. Apigenina natomiast wpływa na zwiększenie stężenia białka p53 i wydłużenie jego okresu półtrwania. Wydaje się, że niektóre flawonoidy mogą chronić p53 przed degradacją i w ten sposób hamować rozwój nowotworu [19].

Flawonoidy posiadają również właściwości przeciwapalne. Wiąże się to z ich hamującym wpływem na szlaki cyklooksygenazy (COX; odpowiedzialna za produkcję cytokinin) i lipoksygenazy (LOX). Enzymy te są odpowiedzialne za syntezę prostaglandyn i leukotrienów – związków sygnałowych stymulujących rozwój odpowiedzi zapalnej. Obniżenie aktywności cyklooksygenazy wynika prawdopodobnie ze zmniejszenia intensywności syntezy tego enzymu wskutek hamowania przez flawonoidy aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, pod którego kontrolą znajduje się gen cyklooksygenazy [4, 18, 20].

Flawonoidy wykazują również działanie przeciwmiażdżycowe. Zmiany miażdżycowe powstają w wyniku odkładania się w ścianach naczyń krwionośnych lipoprotein o niskiej gęstości (cholesterol LDL), zwłaszcza form utlenionych [18, 20, 21]. Utlenianie cholesterolu LDL polega na peroksydacji reszt nienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w fosfolipidach i estrach cholesterolu, indukowanej przez wolne rodniki tlenowe [14]. W ścianach naczyń krwionośnych cząsteczki LDL fagocytowane są przez makrofagi, które następnie stają się tzw. komórkami piankowatymi, dając początek blaszce miażdżycowej. Cytokiny wydzielane przez makrofagi stymulują mięśniówkę naczyń do proliferacji, migracji i intensywnej produkcji macierzy pozakomórkowej, co powoduje powstawanie okrywy włóknistej i dalszy rozrost blaszki miażdżycowej [15, 21].

Niska zapadalność na chorobę wieńcową w krajach południowoeuropejskich nosi nazwę francuskiego paradoksu. Tłumaczyć to można wysokim spożyciem warzyw i owoców oraz czerwonego wina [14, 15, 18]. Flawonoidy obecne w diecie pobudzają syntezę śródbłonkowego tlenu azotu, zmniejszając napięcie mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Powoduje to rozszerzenie tętnic i ułatwia przepływ krwi, zmniejszając jednocześnie ciśnienie tętnicze oraz wysięk tłoczący krew serca [21].

Flawonoidy wykazują również zdolność do izolowania i neutralizowania w ustroju nadmiaru metali ciężkich. Po schelatowaniu metale mają ograniczoną zdolność do tworzenia toksycznych wolnych rodników [13, 18]. Działanie przeciwutleniające flawonoidów w organizmie polega również na hamowaniu utleniania endogennych antyoksydantów (np. kwasu askorbinowego). Wiele danych wskazuje na wzajemne oddziaływanie flawonoidów i witaminy C na organizmy żywe, szczególnie kwercetyny i rutyny. Wykazano, że opóźniają one przekształcenie askorbinianu do dehydroaskorbininu. Z kolei kwas askorbinowy hamuje oksydacyjne przemiany flawonoidów i przedłuża ich ochronne działanie [20, 22].

Związki polifenolowe wykazują również działanie przeciwalergiczne, poprzez hamowanie szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za uwalnianie mediatorów zapalenia. Dla przykładu kwercetyna i luteolina hamująco wpływają na uwalnianie histaminy z mastocytów stymulowanych przeciwciałami klasy IgE, czemu towarzyszy zmniejszenie napływu wapnia do komórek oraz obniżenie aktywności kinaz takich jak, PKC (kinaza białkowa C), JNK (kinaza N-terminalu c-Jun) [18, 23].

Drogą pokarmową do różnych części organizmu człowieka jest dostarczany resweratrol obecny w produktach roślinnych. Wykazuje on hamujący wpływ na niektóre etapy aktywacji płytek krwi. Osłabia syntezę tromboksanu A₂, związku powodującego agregację krwinek płytkowych oraz skurcz naczyń krwionośnych. Resweratrol zmniejsza agregację płytek krwi wywołaną ADP, trombiną, kolagenem oraz pierwszy etap aktywacji płytek krwi - adhezję krwinek płytkowych do kolagenu i fibrynogeny. Hamując agregację czy adhezję, zmniejsza on reaktywność płytek krwi, a tym samym ogranicza udział płytek krwi w stanach patologicznych. Zahamowanie wytwarzania wolnych rodników w płytkach krwi traktowanych resweratolem może także zmniejszać aktywność biologiczną krwinek płytkowych i zredukować ryzyko występowania chorób krążenia [23, 24, 25].

Wprowadzenie do erytrocytów lipidów rezorcy-nolowych powoduje wypływ jonów potasowych z ich wnętrza, a także zwiększenie przepuszczalno-

ści błony erytrocytarnej dla nieelektrolitów oraz cząsteczek wody. To zwiększenie przepuszczalności błony erytrocytarnej prowadzi do hemolizy komórek oraz widocznej agregacji i skupiania się cząstek białkowych w błonie erytrocytarnej. Lipidy rezorcy-nolowe powodują również spadek aktywności acetylocholinoesterazy błony erytrocytarnej przy równoczesnym stymulowaniu aktywności Ca²⁺ – zależnej ATPazy [26].

Obecne, między innymi w korze wierzby, salicylany są znanymi środkami przeciwbólowymi, gdyż odpowiadają one za hamowanie syntezy prostaglandyn E i F w tkankach zmienionych zapalnie, w ścianie przewodu pokarmowego i w nerkach, poprzez blokowanie cyklooksygenazy prostaglandynowej I. Ponadto salicylany wykazują również działanie przeciwgorączkowe poprzez hamowanie powstawania cyklicznych nadtlenków i aktywności hialuronidazy oraz pobudzanie uwalniania hormonu adrenokortykotropowego. Hamują agregację krwinek poprzez blokowanie aktywności tromboksanów, przedłużając czas krwawienia. Zapobiega to powstawaniu agregatów krwinkowych oraz hamują wytrącanie blaszek miażdżycowych na ścianach naczyń krwionośnych, zapobiegając powstawaniu zakrzepów i zawałom [19, 20].

Przemiany antropogenicznych związków fenolowych w organizmie człowieka

Fenol i jego pochodne dostają się do ustroju przez skórę, układ oddechowy i pokarmowy. Dzięki niewielkiej jonizacji fenoli i posiadaniu przez nie dużego współczynnika olej-woda (> 1), wchłanianie przez skórę odbywa się na zasadzie transportu transepidermalnego. Zachodzi on przez wszystkie warstwy naskórka i skórę właściwą oraz przestrzenie międzykomórkowe za pomocą dyfuzji biernej lub absorpcji konwekcyjnej [1, 8]. Lotne związki fenolowe mogą również wchłaniać się przez skórę na zasadzie dyfuzji i sorpcji, a szybkość absorpcji przez skórę jest wprost proporcjonalna do stężenia par w powietrzu. Substancje lotne słabo rozpuszczalne w wodzie trafiają prawie w całości do pęcherzyków płucnych. Głównym składnikiem ścian pęcherzyków jest niezwykle gęsta siateczka naczyń krwionośnych włosowatych, dlatego substancje gazowe prawie natychmiast osiągają stan równowagi między powietrzem a krwią [8].

Wchłanianie fenoli drogą pokarmową rozpoczyna się już w jamie ustnej, gdzie drogą dyfuzji fenole przedostają się przez błonę śluzówki, a następnie trafiają do krążenia ogólnego. Ponieważ pH soku żołądkowego jest bardzo niskie, w żołądku wchłaniają się substancje o charakterze słabych kwasów, których dysocjacja w tym pH jest niewielka, a roz-

puszczalność frakcji niezjonizowanej i przechodzenie przez błony komórkowe duża [8]. Zaobserwowano, iż fenol w postaci sprzężonej jest lepiej wchłaniany z żołądka niż wolny, bowiem połączenia związków fenolowych mają charakter polarny i trudniej ulegają resorpcji zwrotnej [1]. Dodatkowo obecność tłuszczów w diecie sprzyja wchłanianiu fenoli jako substancji lipofilnych. Największą zdolność wchłaniania obserwuje się w jelicie cienkim. Pobieranie związków fenolowych odbywa się poprzez rąbek szczoteczki enterocytów, skąd przenikają one do naczyń krwionośnych oraz limfatycznych [8].

Wchłonięte w żołądku i jelitach związki fenolowe trafiają przez żyłę wrotną do wątroby, gdzie ulegają procesom biotransformacji z udziałem enzymów związanych z cytochromem P-450 [1, 2]. Przy małych dawkach fenol jest sulfonowany, przy dużych dawkach natomiast główną drogą przemian jest glukuronizacja. Taki tok przemian spowodowany jest szybkim wyczerpywaniem się możliwości sulfonowania ze względu na niewielką ilość 3-fosfoadenozyno-5-fosfosiarczanu (PAPS), a większą zawartością kwasu urydynodwufosfoglukuronowego w wątrobie, co związane jest z mniejszą aktywnością sulfonylotransferazy od glukuronylotransferazy [1, 27].

W zależności od organizmu fenole mogą łączyć się w β -glukuronidy lub β -glukozydy. β -glukozydy obserwowane są głównie u roślin, bakterii, mięczaków oraz owadów. Połączenie glukuronidowe wytwarza natomiast większość ssaków, ptaków, gadów oraz płazy [28]. Mechanizm tworzenia glukuronidów polega na powstawaniu aktywnego kwasu glukuronowego, który jest następnie enzymatycznie przenoszony na akceptor. Całość reakcji biegnie w trzech fazach, dla których punktem wyjścia jest reakcja glukozy-1-fosforanu z urydynotrójfosforanem, w wyniku której powstaje urydynodwufosfoglukoza (UDPG). W drugiej fazie urydynodwufosfoglukoza zostaje utleniona do kwasu urydynodwufosfoglukuronowego (UDPGA). Trzecia faza polega na przeniesieniu zaktywowanego kwasu na akceptor (R-OH) z udziałem transferazy [8].

Estry kwasu siarkowego powstają w reakcji z fenolami w wyniku przeniesienia grupy siarczanowej z aktywnego siarczanu [27]. W pierwszej fazie jon siarczanowy zostaje przeniesiony na ATP z udziałem transferazy. Powstały adenozynefosfosiarczan (PAS) ulega następnie ufosforylowaniu w pozycji 3 rybozy. Z powstałego aktywnego siarczanu (PAPS, 3-fosfoadenozyno-5-fosfosiarczan) grupa siarczanowa jest przenoszona na akceptor (R-OH) [1, 8, 27].

Związki fenolowe zawierające zarówno grupy hydroksylowe, jak i karboksylowe, np. kwas *p*-kumarrowy, ulegają detoksykacji głównie poprzez prze-

kształcenia do estrów glukozowych, gdzie glukoza przyłączana jest do grupy karboksylowej [8].

W obecności związków fenolowych w organizmie obserwuje się zwiększone powstawanie methemoglobiny. W pH = 7 i temperaturze 25°C, związki te przekształcają bowiem hemoglobinę w hemoglobinę utlenowaną HbO₂, a następnie w methemoglobinę (MetHb), która następnie jest redukowana do deoksyhemoglobiny [1].

Najbardziej narażonymi na działanie fenolu są narządy zawierające komórki miękkie: wątroba i nerki. Wykazano, że 21-dniowa ekspozycja myszek białych parami fenolu prowadzi do rozległych zmian patologicznych wątroby. Charakterystycznym objawem jest zwyrodnienie wodniczkowe, które powstaje na skutek poszerzenia kanałów siateczki endoplazmatycznej. Zwyrodnienie wodniczkowe pociąga za sobą uszkodzenie struktur białkowych, co prowadzi do rozległych zmian martwiczych. Zmiany w wątrobie powodują zaburzenia czynności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm hepatocytów oraz zubożenie organizmu w adenozyneotrójfosforan, co pociąga za sobą zahamowanie syntezy glikogenu i zwiększenie glikogenolizy [1].

Z kolei podawanie białym myszom fenolu w stężeniu 5–500 mg/dm³ przez okres pięciu miesięcy, spowodowało zmiany zwyrodnieniowo-kropelkowo-szkliste i zmiany wodniczkowe komórek kanalików nerkowych. Zmiany te były najbardziej widoczne w kanalikach głównych, ponieważ ich nabłonek wykazuje największą aktywność spośród wszystkich odcinków nefronu. Zauważono także nacieki złożone z komórek limfoidalnych w tkance śródmiąższowej nerki, co wskazuje na zmiany zapalne w tym narządzie. Przypuszcza się, że zaburzenia te mogą być wywołane powstaniem, pod wpływem fenolu, lipidowych nadtlenków [1].

Podstawową rolę w wydalaniu związków fenolowych odgrywa wątroba. Przenikają one z krwi naczyń włosowatych wątroby do komórek miąższu wątroby, a następnie jako metabolity przechodzą do żółci. Fenole wydalone są w postaci połączeń, które mogą być hydrolizowane przez występujące w żółci enzymy hydrolityczne, jak β -glukoronidazy, sulfatazy. Połączenia związków fenolowych mogą również być hydrolizowane przez enzymy sekrecyjne nabłonka jelitowego lub enzymy mikroflory jelitowej. Stwierdzono, że niektóre glukuronidy, jak glukuronian fenolu, ulegają hydrolizie w jelicie [2, 8].

U człowieka i ssaków lądowych największą rolę w wydalaniu fenoli odgrywają nerki. Związki te w wyniku ultrafiltracji trafiają do torebki kłębuszka. W kanalik bliższym ma miejsce sekrecja kanalikowa glukuronidów (np. fenylo- β -D-glukuronidu, estrów fenylo- β -D-glukuronidu, estrów aromatycznych). Rozpuszczone w lipidach

fenole w postaci niejonizowanej są ponownie wchłaniane do krwiobiegu na zasadzie dyfuzji biernej w kanalikule dalszym [2].

Dostając się do organizmu związki fenolowe mogą wywoływać szereg skutków zdrowotnych. Wiele spośród fenoli, głównie z grupy alkilofenoli, jest mimetykami hormonów, stąd mogą one oddziaływać na odpowiednie receptory, hamując syntezę hormonów i/lub wpływając na dystrybucję hormonów w organizmie [3, 4]. Przykładem może być *para*-nonylfenol, będący analogiem 17 β -estradiolu. Związek ten, poprzez wpływ na sekrecję cytokin przez łożysko, może powodować poronienia lub problemy z implantacją zarodka. Ponadto dowiedziano, iż indukcja syntezy receptorów estrogenowych i progesteronowych w obecności *para*-nonylfenolu, może prowadzić do rozwoju nowotworów tkanek wrażliwych na estrogeny [4]. Podobieństwo do 17 β -estradiolu wykazuje również bisfenol A. Związek ten w niskich dawkach (10 μ g/kg) może wywoływać hipoglikemię, natomiast dłuższa ekspozycja na wyższe dawki prowadzi do cukrzycy typu II, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii [3].

Długoletnie badania potwierdziły, iż między innymi aktywność estrogenowa związków fenolowych jest przyczyną powstawania nowotworów. Kogevinas i wsp., w badaniach nad wpływem 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny na wzrost zachorowalności na raka u kobiet, stwierdzili 9 istotnych statystycznie przypadków zachorowań na ziarnicę złośliwą, czerniaka złośliwego, nowotwór żołądka, jelita grubego, płuc, piersi i szyjki macicy [29].

Wykazano również genotoksyczne działanie fenolu i jego pochodnych na limfocyty [6, 30] oraz erythrocyty [5]. Pod wpływem związków chlorofenolowych dochodzi do zerwania jednej lub obu nici DNA, bądź utleniania zasad azotowych DNA. Stopień utlenienia wzrasta proporcjonalnie do liczby podstawników chlorowych w pierścieniu aromatycznym ksenobiotyku [6].

Podsumowanie

Rozwój przemysłu prowadzi do zwiększonej emisji związków fenolowych do środowiska, co wiąże się ze wzrostem zagrożenia zdrowia ludzi, głównie z powodu ich działania mutagennego i karcinogennego. Z tego względu niezwykle istotne jest stałe monitorowanie środowiska pod kątem zanieczyszczeń fenolowych i prowadzenie badań profilaktycznych ludności szczególnie narażonej na emisję tych związków. Z drugiej jednak strony należy podkreślić wyraźnie pozytywny wpływ naturalnie występujących polifenoli na zdrowie człowieka.

Piśmiennictwo

1. Omieljaniuk N., Moniuszko-Jakoniuk J.: Fenol. Post Hig Med Dośw 1987; 41: 331-346.
2. Snyder R., Hedli Ch. C.: An overview of benzene metabolism. Environ Health Perspect 1996; 104: 1165-1171.
3. Alonso-Magdalena P., Morimoto S., Ripoll C. i wsp.: The estrogenic effect of bisphenol a disrupts pancreatic β -cell function *in vivo* and induces insulin resistance. Environ Health Perspect 2006; 114: 106-112.
4. Bechi N., Ietta F., Ramagnoli R. i wsp.: Environmental levels of para-nonylphenol are able to affect cytokine secretion in human placenta. Environ Health Perspect 2010; 118: 427-431.
5. Bukowska B., Michałowicz J., Krokosz A. i wsp.: Comparison of the effect of phenol and its derivatives on protein and free radical formation In human erythrocytes (*in vitro*). Blood Cells Mol Diseases 2007; 39: 238-244.
6. Michałowicz J., Majsterek I.: Chlorophenols, chlorocatechols and chloroguaiacols induce DNA base oxidation in human lymphocytes (*in vitro*). Toxicology 2010; 268: 171-175.
7. Michałowicz J., Duda W.: Phenols – sources and toxicity. Polish J Environ Stud 2007; 16: 347-362.
8. Seńczuk W.: Toksykologia współczesna. Wyd Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
9. Conde Salazar L., Guimaraens D., Romero R.: Contact allergy to paratertiary butylphenol-formaldehyde resin. Medicina Seguridad del Trabajo 1984; 31: 123-125.
10. Bieza K., Lois R.: An Arabidopsis mutant tolerant to lethal ultraviolet-B levels shows constitutively elevated accumulation of flavonoids and other phenolics. Plant Physiol 2001; 126: 1105-1115.
11. Michałowicz J.: The Natural and anthropogenic processes responsible for the presence of methoxyphenols in ecosystems and human surrounding. Środково-Pomorskie Towarzystwo Naukowe Ochrony Środowiska 2008, 10: 143-164.
12. Antolovich M., Bedgood D. R., Jardine D. I wsp.: LC-MS investigation of oxidation products of phenolic antioxidants. J Agric Food Chem 2004; 52: 962-971.
13. Kim H. Y., Kim O. K., Sung M. K.: Effect of phenol-depleted and phenol-rich diets on blood markers of oxidative stress and urinary excretion of quercetin and kaempferol in healthy volunteers. J Am Coll Nutr 2003; 22: 217-223.
14. Vissers M. N., Zock P. L., Roodenburg A. J. C. i wsp.: Olive oil phenols are absorbed in humans. J Nutr 2002; 132: 409-417.
15. Burke M. F., Khera A. V., Rader D. J.: Polyphenols and cholesterol efflux. Circ Res 2010; 106: 627-629.
16. Szakiel A.: Rola fitoaleksyn w naturalnej odporności roślin. Post Biochem 1991; 37: 104-112.
17. Pierzynowska J., Grzesiuk E.: Mutagenność i kancerogenność aflatoksyny AFB1. Post Biochem 1999; 45: 313-319.
18. Malińska D., Kiersztan A.: Flawonoidy – charakterystyka i znaczenie w terapii. Post Biochem. 2004; 50: 182-195.
19. Seta A., Skórzyńska-Polit E., Szczuka E. i wsp.: Lipoksygenaza w komórkach roślinnych. Budowa i funkcja. Post Biol Kom 2009; 25: 69-83.
20. Manach C., Mazur A., Scalbert A.: Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 1-8.
21. deGoma E. M., deGoma R. L., Rader D. J.: Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2199-2211.
22. Tarko T., Duda-Chodak A., Sroka P., Satora P., Michalik J.: Transformation of phenolic compounds In an *In vitro* model simulating the human alimentary tract. Food Technol Biotechnol 2009; 47: 456-463.
23. Alberto M. R., Canavosio M. A. R., Nadra M. C. M.: Antimicrobial effect of polyphenols from apple skins on human bacterial pathogens. Electro J Biotechnol 2006; 9: 205-209.

24. Olas B., Wachowicz B.: Biologiczna aktywność resweratrolu. *Post Hig Med Dośw* 2001; 55: 71-79.
25. Sevov M., Elfineh L., Cavelier L. B.: Resveratrol regulates the expression of LXR- α in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1047-1054.
26. Kozubek A.: Aktywność biologiczna lipidów rezorcynolowych. *Post Biochem* 1993; 39:264-269.
27. Wang L. Q., James M. O.: Inhibition of sulfotransferases by xenobiotics. *Curr Drug Metab* 2006; 7: 83-104.
28. Unak T., Avcibasi U., Yildirim Y.: A radioanalytical technique for measurement of beta-glucuronidase activities. *J Radioanal Nucl Chem* 2005; 266: 503-506.
29. Kogevinas M., Saracci R., Winkelmann R. i wsp.: Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Canc Causes Contr* 1993; 4: 547-553.
30. Andersson M. A., Hellman B. E.: Evaluation of catechol-induced DNA damages in human-lymphocytes: A comparison between freshly isolated lymphocytes and T-lymphocytes from extended-term cultures. *Toxicol Vitro* 2007; 21: 716-722.

Adres do korespondencji:

Urszula Guzik

Uniwersytet Śląski, Katedra Biochemii

ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice

tel. 32 2009 576, fax. 32 32 2009 361,

e-mail: urszula.guzik@us.edu.pl